

Efektywność działania substancji rozsadzających w technologii stałych doustnych form leków z ibuprofenem

The effectiveness of disintegrants in the technology of solid oral dosage forms of ibuprofen

STRESZCZENIE

Ibuprofen jest przedstawicielem szeroko stosowanej w leczeniu grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, NSAID). Na rynku farmaceutycznym, oprócz różnych wariantów technologicznych postaci leku z ibuprofenem, występuje także zmienność form chemicznych i krystalograficznych samego ibuprofenu. Dopuszcza to stosowanie ibuprofenu nie tylko w postaci czystego kwasu, który charakteryzuje się ograniczoną rozpuszczalnością w wodzie, lecz także form soli sodowych ibuprofenu czy hydrofilowych kompleksów solubilizowanych o bardzo dobrej rozpuszczalności w wodzie. Wpływa to na zmienność parametrów technologicznych mierzonych metodami kontroli jakości, stanowiących normę farmakopealną.

Powyższe argumenty skłaniają do podjęcia badań nad oceną różnic występujących między poszczególnymi rynkowymi wersjami postaci leku z ibuprofenem.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, tom 9, nr 2, 1–14

słowa kluczowe: ibuprofen, dostępność farmaceutyczna, płyny biorec, sok żołądkowy, sok jelitowy

ABSTRACT

Ibuprofen is a representative of widely applied in medical practice group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). On pharmaceutical market, beside technological variability of the forms of a drug with ibuprofen, there also occurs variability of chemical and crystallographic forms of ibuprofen itself. The above allows to use ibuprofen not only in the form of pure acid, which is characterized by limited solubility in water, but also forms of ibuprofen sodium salts or hydrophilic solubilized complexes of very good solubility in water. The above influences changeability of technological parameters measured with the use of methods of quality control being the pharmacopeal standard. The above arguments

**Michał Krzysztof Kołodziejczyk,
Michał Jakub Nachajski**

Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra
Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny
w Łodzi

Adres do korespondencji:

dr n. farm. Michał Krzysztof Kołodziejczyk
Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji
Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90–151 Łódź
tel.: (042) 677 92 40
e-mail: michal.kolodziejczyk@umed.lodz.pl

induce undertaking studies on the estimation of differences occurring between particular market versions of the forms of a drug with ibuprofen.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, vol 9, no 2, 1–14

key words: ibuprofen, pharmaceutical availability, dialysis fluids, gastric juice, intestinal juice

WSTĘP

Ibuprofen jest przedstawicielem powszechnie stosowanej w leczeniu grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Jego spektrum działania farmakologicznego obejmuje działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne.

Substancja czynna, ibuprofen, powoduje działania niepożądane szeroko opisane w piśmiennictwie. Dotyczą one między innymi przewodu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, nerek; czasem spotyka się reakcje uczuleniowe tak skórne, jak i uogólnione.

Rynek farmaceutyczny w Polsce obfituje w dość pokaźną ilość najróżniejszych produktów leczniczych z ibuprofenem — są to stałe doustne postaci leku, takie jak: tabletki, kapsułki oraz zawiesiny pediatryczne.

Na uwagę zasługuje fakt, iż oprócz różnych wariantów technologicznych postaci leku z ibuprofenem, występuje także zmienność form chemicznych i krystalograficznych samego ibuprofenu. Dopuszcza to stosowanie ibuprofenu nie tylko w postaci czystego kwasu, który charakteryzuje się ograniczoną rozpuszczalnością w wodzie, lecz także form soli sodowych ibuprofenu czy hydrofilowych kompleksów solubilizowanych o bardzo dobrej rozpuszczalności w wodzie. Wpływa to na zmienność parametrów technologicznych mierzonych metodami kontroli jakości, stanowiących normę farmakopealną.

Jak donosi piśmiennictwo, technologie wytwarzania postaci farmaceutycznych z ibuprofenem, jak i rodzaj użytych w procesie produkcyjnym substancji pomocniczych są zmienne.

Powyższe argumenty skłaniają do podjęcia badań nad oceną różnic występujących między poszczególnymi rynkowymi wersjami postaci leku z ibuprofenem.

CEL BADAŃ

Celem badań była ocena właściwości farmaceutycznych wybranych rynkowych produktów leczniczych z ibuprofenem w dawce 400 mg w aspekcie szybkości działania substancji biologicznie czynnej. Ich celem było również sprawdzenie, jaki wpływ na cechy postaci leku mają użyte w formulacji substancje pomocnicze — szczególnie substancje rozsadzające. Oceniano typ formulacji, udział zastosowanych substancji pomocniczych oraz ich wpływ na czas rozpadu postaci leku oraz dostępność farmaceutyczną ibuprofenu w układzie normatywnych płynów akceptowanych.

ODCZYNNIKI I APARATURA

Preparaty użyte do badań charakteryzują się tożsamą dawką substancji leczniczej, to jest zawierają 400 mg ibuprofenu. Różnią się natomiast postacią chemiczną ibuprofenu, substancjami pomocniczymi i rodzajem fazy farmaceutycznej (tab. 1).

Wykaz odczynników:

- woda oczyszczona,
- kwas solny stężony 35–36 g/l (POCh-Gliwice),
- wodorotlenek sodu (POCh-Gliwice),
- dwuwodorofosforan potasu (POCh-Gliwice),
- odważki analityczne HCl 0,1 mol/l (POCh-Gliwice),
- ibuprofen (Sigma-Aldrich).

Tabela 1

Rodzaje produktów leczniczych z ibuprofenem użyte w badaniu

Produkt leczniczy	Dawka [mg]	Nr serii	Data ważności
Ibuprom Max — tabletki drażowane	400	U1406951	07.2017
Ibum Forte mini Caps — kapsułki miękkie	400	070814	07.2016
Nurofen Forte — tabletki powlekane	400	BE789	09.2017
Nurofen Forte Express — kapsułki miękkie	400	BD394	06.2017
Mig — tabletki powlekane	400	38113	11.2016

Wykaz aparatury:

- 6-stanowiskowy aparat do badania uwalniania wg FP IX DT 600 (ERWEKA GmbH),
- spektrofotometr NICOLET EVOLUTION 300 z układem sterującym pomiarem absorbancji (A) i matematycznym opracowaniem rezultatów badań (Program Vision Pro) (Spectro-Lab);
- aparat do badania czasu rozpadu (ERWEKA ZT 222),
- waga laboratoryjna techniczna (Radwag),
- waga laboratoryjna analityczna (Radwag),
- pH-metr N-5170E z elektrodą szklaną ERH-131 (Hydrometr).

METODYKA BADAŃ EKSPERYMENTALNYCH

Metodyka realizacji badań obejmowała następujące składowe:

- a) analizę typu faz farmaceutycznych z ibuprofenem na podstawie deklaracji wytwórców i literatury przedmiotu,
- b) zbadanie czasu rozpadu postaci leku w normie obowiązującej w „Farmakopei Polskiej IX” i ocena statystyczna otrzymanych wyników,
- c) badanie dostępności farmaceutycznej ibuprofenu z postaci leku z użyciem farmakopealnych, modelowych płynów akceptorowych (sztuczny sok żołądkowy, sztuczny sok jelitowy, woda),
- d) wykonanie analizy statystycznej otrzymanych wyników,
- e) oszacowanie kinetyki oraz profili uwalniania,
- f) wyznaczenie współczynników podobieństwa i różnicy.

WYNIKI

Analiza postaci leku z ibuprofenem

Ibuprom Max to drażetka, czyli forma tabletki, której otoczkę stanowi sacharoza. Taka tabletki składa się z rdzenia i otoczki. Rozpada się dopiero po rozpuszczeniu otoczki cukrowej w wodnych roztworach płynów ustrojowych przewodu pokarmowego. Zawarty w drażetce ibuprofen zgodnie z deklaracją producenta znajduje się w formie kwasu. W związku z tym jego rozpuszczalność w środowisku wodnym jest ograniczona.

Ibum Forte to kapsułka miękka, czyli forma stałej doustnej postaci leku, w której płynny rdzeń z substancją czynną zamknięty jest w żelatynowej osłonce. W tej postaci leku uwolnienie ibuprofenu następuje po rozpadzie lub rozpuszczeniu żelatynowej osłonki. Producent deklaruje obecność ibuprofenu w formie kwasu, jednakże zawartość kapsułki jest płynna, co oznacza, że mamy do czynienia z kompleksem hydrofilowym ibuprofenu o zwiększonej rozpuszczalności w środowisku wodnym. Być może ten aspekt technologii pominięty w ulotce informacyjnej jest przedmiotem zastrzeżenia patentowego.

Nurofen Forte — producent deklaruje tabletkę powlekaną, natomiast po analizie składowych formułacyjnych okazuje się, że jest to drażetka, analogicznie jak w przypadku preparatu Ibuprom Max. Również analogiczne będą właściwości technologiczne takiej tabletki drażowanej. Potencjalne różnice mogą wynikać z udziału zmiennych substancji pomocniczych użytych w formułacji rdzenia i otoczki cukrowej.

Nurofen Forte Express to kapsuła miękka, zawierająca ibuprofen w postaci rozpuszczonej w wodorotlenku potasowym, technologia podobna jak w produkcie Ibum Forte.

Mig to postać leku będąca tabletką powleką, której otoczkę stanowi wielkocząsteczkowy polimer, pochodna hydroksypropylometylocelulozy o zwiększonej lepkości. Jest to inny typ formulacji od pozostałych. Ibuprofen znajduje się w postaci kwasu. Jego rozpuszczalność w wodnych roztworach nie będzie tak transparentna, jak na przykład w produkcie Nurofen Forte Express.

■ **Badanie czasu rozpadu stałych doustnych postaci leku z ibuprofenem**

Badanie czasu rozpadu stałych postaci farmaceutycznych ma bardzo duże znaczenie w ocenie jakości wytworzonej postaci leku. Dostępność farmaceutyczna substancji leczniczej zależy od stopnia hydratacji wytworzonej postaci leku (tabletki, kapsułka) przez płyny ustrojowe. W przypadku błędnej formulacji, na przykład użycie niezgodnych z przeznaczeniem substancji pomocniczych, postać leku nie ulega rozpadowi, a w konsekwencji nie uwalnia środka leczniczego. Na podstawie pomiarów czasu rozpadu można wnioskować o sposobie przeprowadzenia innych badań kontroli jakości, przede wszystkim badań dostępności farmaceutycznej. Jeśli badanie czasu rozpadu przebiega niezgodnie z normatywnymi farmakopealnymi, należy spodziewać się, że nie zostanie osiągnięty odpowiedni poziom aspektu farmakoterapeutycznego.

Badanie przeprowadzono dla wszystkich produktów leczniczych zawierających ibuprofen. Jako cieczy akceptorowej użyto wody podwójnie destylowanej, sztucznego soku żołądkowego i sztucznego soku jelitowego. Otrzymane rezultaty opisano analizą statystyczną, i uzupełniono ilustracją graficzną (tab. 2, ryc. 1–3).

Wszystkie zbadane średnie czasy rozpadu analizowanych produktów leczniczych mieszczą się w granicach normy farmakopealnej dla

tabletek powlekanych i kapsulek, niezależnie od użytego medium akceptorowego.

Najszybciej rozpada się produkt leczniczy Mig, uzyskując średni czas rozpadu dynamicznego około 1,5 minuty w środowisku wodnym i w środowisku sztucznego soku jelitowego. Obecność kwaśnego pH hamuje nieco rozpad do około 3 minut. Jest to najszybszy i najbardziej spektakularny rozpad ze wszystkich ocenianych preparatów. Technologia oparta na użyciu rdzenia z solą sodową karboksymetyloskrobi jako substancją rozsadzającą powoduje po natychmiastowej degradacji otoczki z HPMC o niskiej lepkości rozpad w tempie zbliżonym dla tabletki typu FDT (*fast dissolving tablets*) (fot. 1).

Rozpad tabletki Mig w środowisku sztucznego soku żołądkowego przebiega nieco mniej dynamicznie, ale efektywność końcowa po 60 sekundach jest porównywalna z rozpadem w środowisku podstawowym wody oczyszczonej. W czasie początkowych 30 sekund ekspozycji obserwuje się przepuszczalność hydrofilowej otoczki i pęcznienie zawartości rdzenia głównie w okolicach rowka podziałowego, krawędzi tabletki oraz najbardziej sferycznych części powierzchni podstawowej. Świadczy to o dobrym wchłanianiu soku żołądkowego przez hydrofilowe składowe tabletki tworzące otoczkę i rdzeń. W 30. sekundzie obserwuje się jeszcze początkowe zachowanie kształtu tabletki, ale cała powierzchnia wykazuje cechy wypiętrzania elementów hydrofilowych rdzenia, które stają się elastyczne i wspomagają całkowity rozpad tabletki. W czasie kolejnych pomiarów, a szczególnie w 120. i 240. sekundzie obserwuje się dalsze efektywne pęcznienie rdzenia i rozrywanie tabletki na drobne fragmenty, dzięki czemu uzyskuje się rozwinięcie powierzchni i szybkie uwalnianie ibuprofenu.

Rozpad pozostałych preparatów jest zmienny (ryc. 1–3). Najdłużej przebiega rozpad drażetek cukrowych preparatów Ibuprom Max i Nurofen Forte osiągający wartości z przedziału od 11 do ponad 20 minut. Rezultat ten jest zgodny z normą farmakopealną dla drażetek, aczkolwiek w połączeniu z for-

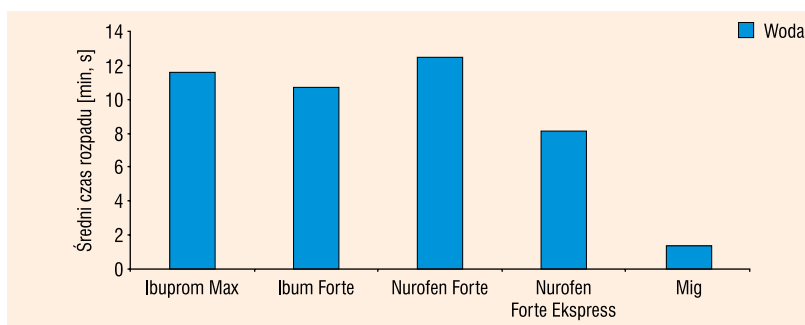
Tabela 2

Czas rozpadu stałych doustnych postaci leku z ibuprofenem

Numer próbki	Ibuprom Max	Ibum Forte	Nurofen Forte Express	Nurofen Forte	Mig
Oznaczony, efektywny czas rozpadu badanych postaci leku [min, s]					
ANALIZA STATYSTYCZNA — model wody podwójnie destylowanej					
Średnia	11,35	10,41	12,27	8,08	1,20
Minimum	10,34	9,24	10,5	7,28	1,24
Maksimum	12,5	12,1	15,04	8,54	1,49
SD	0,8404	1,1562	1,4823	0,4973	0,0814
Wariancja	0,7848	1,4855	2,4414	0,2748	0,0073
Współczynnik zmienności	0,0725	0,1083	0,1191	0,0611	0,0606
Numer próbki	Ibuprom Max	Ibum Forte	Nurofen Forte Express	Nurofen Forte	Mig
Oznaczony, efektywny czas rozpadu badanych postaci leku [min,sek]					
ANALIZA STATYSTYCZNA — model sztucznego soku żołądkowego					
Średnia	15,32	9,21	18,53	20,53	3,31
Minimum	14,11	7,5	16,1	16,09	2,03
Maksimum	17,24	12,17	20,31	24,12	6,07
SD	1,0389	1,2383	1,4487	2,4849	1,6543
Wariancja	1,1994	1,7037	2,3321	6,8608	3,0419
Współczynnik zmienności	0,0668	0,1323	0,0766	0,1190	0,4695
Numer próbki	Ibuprom Max	Ibum Forte	Nurofen Forte Express	Nurofen Forte	Mig
Oznaczony, efektywny czas rozpadu badanych postaci leku [min,sek]					
ANALIZA STATYSTYCZNA — model sztucznego soku jelitowego					
Średnia	11,59	12,06	14,26	9,29	1,21
Minimum	10,4	10,2	13,13	7,5	1,19
Maksimum	13,2	13,58	16	12,15	2,06
SD	0,9442	1,0305	0,7756	1,1561	0,2430
Wariancja	0,9906	1,1800	0,6685	1,4852	0,0656
Współczynnik zmienności	0,0788	0,0851	0,0536	0,1218	0,1800

mą kwasową ibuprofenu spowoduje w konsekwencji przedłużenie czasu uzyskania efektu leczniczego.

Podobnie wygląda rozpad preparatu Nurofen Forte Express. Kapsułka miękka produktu leczniczego Ibum Forte rozpada się w przedziale czasowym 9–10 minut. Obecność ibuprofenu w postaci płynnego kompleksu w kapsułce miękkiej może, mimo dłuższego czasu rozpadu, przyspieszyć efekt leczniczy.



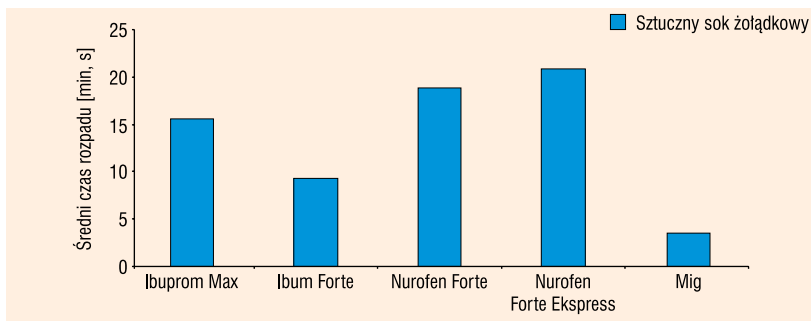
Rycina 1. Ilustracja graficzna średnich czasów rozpadu produktów leczniczych z ibuprofenem w modelowych płynach biorycznych

■ **Badanie dostępności farmaceutycznej ibuprofenu z wybranych produktów leczniczych**

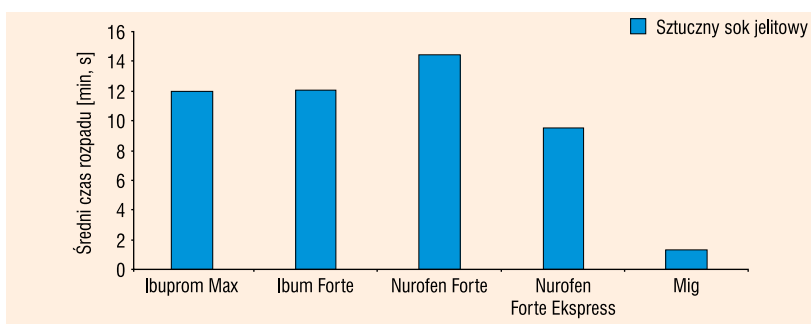
Oznaczanie dostępności farmaceutycznej ibuprofenu z badanych postaci leku wykonano w aparaturze i według wymogów „Farmakopei Polskiej VIII”. W badaniach użyto trzy rodza-

je płynów akceptorowych zalecanych przez „Farmakopeę”: wodę, sztuczny sok żołądkowy i sztuczny sok jelitowy.

Oznaczano ilość uwolnionej substancji biologicznie czynnej, ibuprofenu, z badanych produktów leczniczych z wykorzystaniem



Rycina 2. Ilustracja graficzna średnich czasów rozpadu produktów leczniczych z ibuprofenem w modelowych płynach biorycznych



Rycina 3. Ilustracja graficzna średnich czasów rozpadu produktów leczniczych z ibuprofenem w modelowych płynach biorycznych

metody spektrofotometrycznej w następujących warunkach:

- detektor: UV,
- objętość próbki: 5 ml,
- faza akceptorowa: woda podwójnie destylowana, sztuczny sok żołądkowy, sztuczny sok jelitowy,
- temperatura: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Ilość uwolnionej substancji czynnej z tabletek wyrażonej na sposób współczynnika uwalniania Q (%), wyliczono według wzoru:

$$Q = \frac{A_b \cdot c_w \cdot 1000}{A_w \cdot Z} \cdot 100\%$$

gdzie:

A_b — średnia absorbancja ibuprofenu oznaczona dla roztworu badanego,

A_w — średnia absorbancja ibuprofenu oznaczona dla roztworu wzorcowego,

c_w — stężenie roztworu wzorcowego ibuprofenu (mg/100 ml),

Z — deklarowana zawartość ibuprofenu w tabletkach, kapsułkach [mg].

Wartości średnie współczynników uwalniania ibuprofenu z badanych produktów leczniczych zestawiono w tabeli 3, zaś profile uwalniania w trzech mediach akceptorowych zestawiono na rycinach 4–6.

Dostępność farmaceutyczna ibuprofenu w modelowym środowisku wody podwójnie destylowanej jest zmienna i różnicuje ją rozpuszczalność ibuprofenu. Produkty lecznicze Ibum Forte oraz Nurofen Forte Ekspres uwalniają pełny zakres dawki substancji biologicznie czynnej, uzyskując nawet efekt nadostępności (Nurofen Forte Ekspres). Dzieje się tak dlatego, że ibuprofen znajduje się w takich formach chemicznych, bądź adduktach z promotorami rozpuszczania, które znacząco zwiększają jego rozpuszczalność. Pozostałe trzy produkty lecznicze Mig, Nurofen Forte oraz Ibuprom Max posiadają zbliżone profile uwalniania, jednak wyraźnie daje się zaobserwować szybsze uwalnianie ibuprofenu z preparatu Mig w początkowej fazie ekspozycji. Taki stan rzeczy jest spowodowany prezento-



Fotografia 1. Postęp rozpadu tabletki powlekanej produktu leczniczego Mig w modelu sztucznego soku żołądkowego

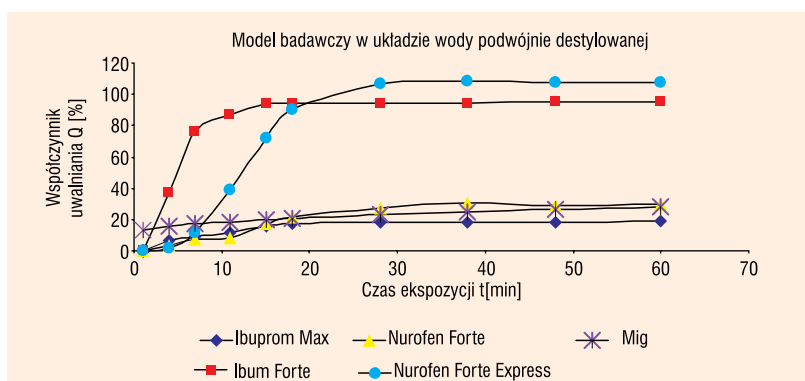
Tabela 3

Zestawienie średnich współczynników uwalniania ibuprofenu z badanych produktów leczniczych w układzie trzech płynów biorczych

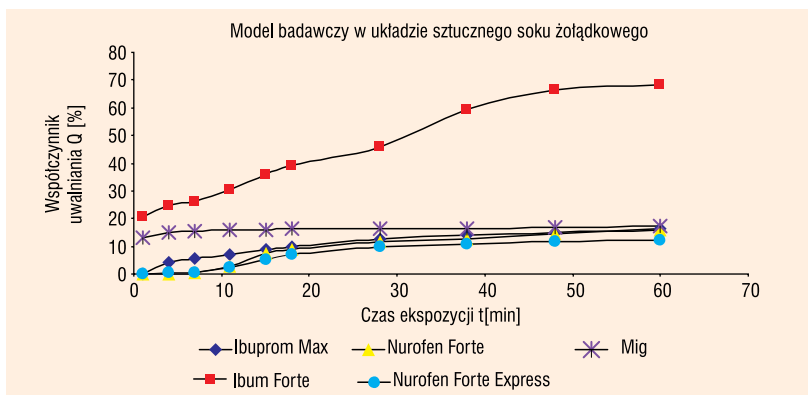
Czas ekspozycji [min]	Ibuprom Max	Ibum Forte	Nurofen Forte	Nurofen Forte Express	Mig
Średnie wartości współczynnika uwalniania Q (%) — woda podwójnie destylowana					
1	0,18	0,31	0,05	0	12,88
4	6,33	37,55	3,24	1,83	15,37
7	9,45	76,45	7,31	11,53	16,98
11	11,53	86,73	8,66	39,26	18,29
15	16,04	94,09	17,04	72,22	19,79
18	17,22	94,14	21,77	90,25	21,09
28	17,90	94,57	27,06	106,58	23,51
38	18,10	94,33	30,43	108,28	25,21
48	18,08	94,87	29,30	107,34	26,81
60	18,65	95,57	29,74	107,45	28,02
Średnie wartości współczynnika uwalniania Q (%) — sztuczny sok żołądkowy					
1	0,07	20,49	0	0,06	13,14
4	4,01	24,56	0	0,23	14,99
7	5,80	26,16	0,46	0,43	15,37
11	7,17	25,79	2,72	2,41	15,73
15	8,81	37,32	7,31	5,35	16,07
18	9,93	39,30	9,08	7,14	16,15
28	12,43	45,64	11,47	9,93	16,26
38	14,10	59,37	12,75	10,84	16,54
48	15,09	66,39	14,31	11,62	16,78
60	16,43	68,36	15,84	12,35	17,53
Średnie wartości współczynnika uwalniania Q (%) — sztuczny sok jelitowy					
1	0,34	0,71	0,27	0,75	85,05
4	24,59	31,82	1,99	1,32	101,45
7	54,53	86,04	3,53	6,78	104,22
11	87,53	102,01	30,18	28,72	103,64
15	100,83	105,41	62,69	50,53	104,13
18	102,69	105,60	81,10	66,55	104,35
28	103,71	109,41	102,98	94,48	104,76
38	103,83	112,02	104,18	104,95	105,17
48	103,60	112,83	105,58	106,31	105,26
60	103,84	113,60	104,83	110,49	105,34

wanymi uprzednio niskimi wartościami czasu rozpadu. Nieuzyskanie wysokiego poziomu dostępności farmaceutycznej wiąże się zastosowaniem w tych formułacjach ibuprofenu w formie kwasu, którego dostępność zależy od indeksu litogenego „żółci A”.

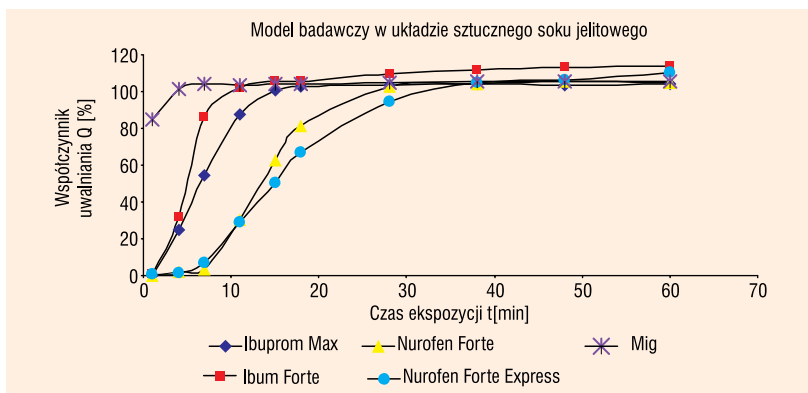
W środowisku sztucznego soku żołądkowego przebieg uwalniania ibuprofenu ulega pewnej modyfikacji w stosunku do uwalniania w środowisku wody podwójnie destylowanej. Następuje zdecydowane obniżenie zawartości uwolnionego ibuprofenu z preparatu Nurofen



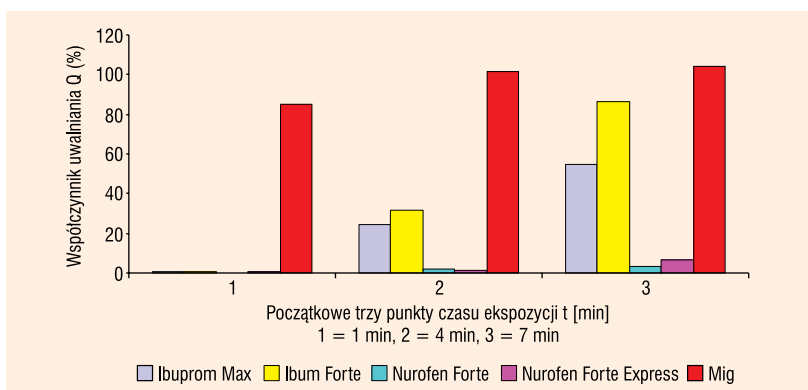
Rycina 4. Przebieg procesu dyfuzji substancji biologicznie czynnej — ibuprofenu — z badanych produktów leczniczych (D = 400 mg) — płyn akceptorowy — woda podwójnie destylowana



Rycina 5. Przebieg procesu dyfuzji substancji biologicznie czynnej — ibuprofenu — z badanych produktów leczniczych (D = 400 mg) — płyn akceptorowy — sztuczny sok żołądkowy



Rycina 6. Przebieg procesu dyfuzji substancji biologicznie czynnej — ibuprofenu — z badanych produktów leczniczych (D = 400 mg) — płyn akceptorowy — sztuczny sok jelitowy



Rycina 7. Szybkość dyfuzji ibuprofenu z badanych produktów leczniczych (D = 400 mg) — płyn akceptorowy — sztuczny sok jelitowy — w trzech początkowych punktach czasu ekspozycji

Ibum Forte jest również mniejsza. Mimo tych różnic w dalszym ciągu obserwuje się tendencję do zmniejszonego współczynnika uwalniania dla form posiadających ibuprofen w postaci kwasu. W przypadku produktu leczniczego Mig obserwuje się, że profil uwalniania warunkowany jest szybkim rozpadem tabletki. Szczególnie ten fakt uwidacznia się w porównaniu z Ibupromem Forte, Nurofenem Forte oraz Nurofenem Forte Express. W analizowanym przypadku — gdyby nie brać po uwagę formy kapsułki oraz efektywnej wielkości współczynnika uwalniania, a tylko szybkość pojawiania się substancji czynnej w medium pomiarowym — to okazałoby się, że Mig uwalniania ibuprofenu najszybciej.

Uwalnianie ibuprofenu do sztucznego soku jelitowego jest objawem wysokiej nadostępności (a może utajonym tzw. nadmiarem technologicznym) substancji czynnej ze wszystkich badanych produktów leczniczych, niezależnie od fazy farmaceutycznej i postaci chemicznej ibuprofenu. Jednakże poziom szybkości uzyskiwania stężenia maksymalnego w płynie akceptorowym jest różny.

Najszybciej pełne wysycenie uzyskuje Mig w czasie nieco powyżej 1,5 minuty, następnie w kolejności: Ibum Forte, Ibuprom Max, Nurofen Forte, i Nurofen Forte Express, co zilustrowano na rycinie 7 (również tab. 3), wskazując wartości współczynnika uwalniania Q dla pierwszych trzech punktów czasu ekspozycji.

Analiza matematyczno-kinetyczna profili uwalniania ibuprofenu z badanych produktów leczniczych

Badanie uwalniania substancji leczniczej z postaci leku z zastosowaniem procedur farmakopealnych polega na oznaczeniu ułamka dawki tej substancji [współczynnika uwalniania — $Q(\%)$], który pojawia się w płynie akceptorowym w określonych, dobranych eksperymentalnie punktach czasowych. Częstość pomiarów zależna jest od szybkości przechodzenia substancji z postaci leku do odpowiedniego modelowego układu pomiarowego.

Forte Express, mimo obecności ibuprofenu w postaci dwuwodnej soli sodowej. Ilość ibuprofenu uwolnionego z kapsułki miękkiej

Tabela 4

Równania korelacyjne i typy regresji opisujące proces dyfuzji do obszaru pomiarowego składowych preparatów z ibuprofenem (model wody podwójnie destylowanej — D = 400 mg)

Preparat	Równania prostej określające przebieg procesu	Współczynnik korelacji [r]	Parametry prostej			
			A	± SA	B	± SB
Ibuprom Max	$Q(\%) = A + B \log t$	0,9711	0,5900	1,2119	11,1895	0,9728
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,8677	-0,1493	0,2467	0,9719	0,1969
	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,9987	1,3069	0,0121	-2,0376	0,0364
	$Q(\%) = A + B 1/t$	0,8685	16,4613	1,2207	-18,2249	3,6782
Ibum Forte	$Q(\%) = A + B \log t$	0,9125	15,3427	10,7121	53,9377	8,5496
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,8068	0,3645	0,3725	1,1481	0,2973
	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,9946	2,1137	0,0317	-2,5778	0,0954
	$Q(\%) = A + B 1/t$	0,9359	94,0484	4,4495	-100,750	13,4074
Nurofen Forte	$Q(\%) = A + B \cdot t$	0,8944	5,2788	2,7896	0,5299	0,0937
	$Q(\%) = A + B \log t$	0,9420	-5,7579	3,2119	20,3602	2,5635
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,9273	-0,6649	0,2533	1,4160	0,2021
	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,9844	1,4172	0,0575	-2,7377	0,1731
Nurofen Forte Express	$Q(\%) = A + B \cdot t$	0,8470	18,8584	1,9835	13,1061	0,4401
	$Q(\%) = A + B \log t$	0,9204	-25,210	78,6316	14,7981	11,8107
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,8732	-2,6761	0,8041	3,2523	0,6418
	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,9983	2,1884	-6,7715	0,0466	0,1404
Mig	$Q(\%) = A + B \cdot t$	0,9632	15,1907	0,1765	0,2438	0,0241
	$\log Q(\%) = A + B t$	0,9289	1,1878	0,0215	0,0051	0,0007
	$Q(\%) = A + B \log t$	0,9649	10,6337	1,0738	8,9119	0,8570
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,9872	1,0789	0,1989	0,0143	0,0114

Kinetykę procesu rozpadu badanej postaci leku i dyfuzji substancji biologicznie aktywnej, ibuprofenu, do płynów akceptorowych opisano równaniami korelacyjnymi na poziomie ufności $p = 0,05$. Określono w ten sposób matematyczną zależność, która w sposób powtarzalny ilustruje proces dyfuzji, charakteryzując równocześnie profil krzywych uwalniania, na sposób $[Q] = f(t)$.

Do szczegółowej analizy przyjęto te równania, których współczynniki korelacji (r) mają wartości maksymalne oraz posiadają aspekt równań farmakokinetycznych opisujących rzędowość i mechanizm procesu uwalniania (tab. 4–6).

Analiza statystyczna różnic średnich współczynników uwalniania

Przeprowadzono analizę statystyczną wyników uzyskanych z badań porównawczych nad dostępnością farmaceutyczną ibuprofenu.

W pierwszej kolejności oszacowano normalność rozkładu zmiennych na poziomie $p = 0,05$ testami Shapiro-Wilka i Kołmogorowa z poprawką Lilieforsa, bazując na danych przekształconych logarytmicznie. Po stwierdzeniu normalności rozkładu zmiennych lub jego braku, ocenę statystyczną istotności różnic między średnimi wartościami współczynników uwalniania w badanych przedziałach czasowych dla normalnego rozkładu zmiennych przeprowadzono testem t -Studenta, wykorzystując do oceny jednorodności wariancji w badanych próbach test F, test Levene'a, test Browna i Forsythe'a oraz test Cochra i Coxa. W przypadku braku normalności rozkładu badanych zmiennych do statystycznej oceny różnic średnich wartości współczynników uwalniania zastosowano testy Kołmogorowa-Smirnowa i Walda-Wolfowitza. Zilustrowano to w tabeli 7.

Tabela 5

Równania korelacyjne i typy regresji opisujące proces dyfuzji do obszaru pomiarowego składowych preparatów z ibuprofenem (model sztucznego soku żołądkowego — D = 400 mg)

Preparat	Równania prostej określające przebieg procesu	Współczynnik korelacji [r]	Parametry prostej			
			A	± SA	B	± SB
Ibuprom Max	$Q(\%) = A + B \cdot t$	0,9369	3,7168	0,9681	0,2466	0,0325
	$Q(\%) = A + B \log t$	0,9850	-1,3992	0,7329	9,4573	0,5849
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,8949	-0,5173	0,2490	1,1279	0,1988
Ibum Forte	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,9958	1,1591	0,0246	-2,2856	0,0742
	$Q(\%) = A + B \cdot t$	0,9867	21,6162	1,5145	0,8724	0,0509
	$\log Q(\%) = A + B t$	0,9632	1,3778	0,0264	0,0089	0,0009
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,9500	1,2156	0,0471	0,3233	0,0376
Nurofen Forte	$1/Q(\%) = A + B t$	0,9139	0,0406	0,0025	-0,0005	0,00008
	$Q(\%) = A + B \cdot t$	0,9415	0,6578	1,1041	0,2931	0,0371
	$Q(\%) = A + B \log t$	0,9123	-4,4194	2,0598	10,3614	1,6440
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,8694	-7,2663	1,4149	5,6207	1,1293
Nurofen Forte Express	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,8228	0,7969	0,7852	-9,6872	2,3658
	$Q(\%) = A + B \cdot t$	0,9360	0,6416	0,9292	0,2348	0,0312
	$Q(\%) = A + B \log t$	0,9113	-3,4693	1,6693	8,3378	1,3323
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,9635	-1,2688	0,1799	1,4604	0,1436
Mig	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,8254	0,7856	0,1829	-2,2785	0,5511
	$Q(\%) = A + B \log t$	0,9808	13,4224	0,1885	2,1371	0,1504
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,9774	1,1296	0,0058	0,0609	0,0047
	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,9218	1,2169	0,0052	-0,1147	0,0156
	$Q(\%) = A + B 1/t$	0,9016	16,4702	0,2015	-3,5777	0,6070

Analiza statystyczna potwierdza obserwacje z badań dostępności farmaceutycznej:

- produkt leczniczy Mig zasadniczo różni się od pozostałych preparatów;
- różnice te uwypuklają się najbardziej w początkowej fazie uwalniania;
- w warunkach modelowych wody podwójnie destylowanej oraz sztucznego soku żołądkowego, różnice są bardziej nasilone;
- w sztucznym soku jelitowym szczególnie proces wysycania płynu akceptorowego jest podobny dla wszystkich preparatów, różnice obserwuje się w początkowej fazie uwalniania do 10 minut.

■ Analiza współczynników równoważności-podobieństwa [f_2] oraz współczynnik różnicy [f_1]

Na podstawie aktualnego piśmiennictwa z dziedziny badań nad dostępnością farmaceutyczną substancji leczniczych z postaci

leku i biorównoważnością dla badanych postaci leku obliczono współczynnik równoważności-podobieństwa [f_2] oraz współczynnik różnicy [f_1]:

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}} \right]$$

$$f_1 = \left[\frac{\sum_{i=1}^n |T_i - R_i|}{\sum_{i=1}^n (R_i)} \right] \times 100$$

gdzie:

T_i — współczynnik uwalniania ibuprofenu z preparatu testowanego w danym punkcie czasu ekspozycji i,

R_i — współczynnik uwalniania ibuprofenu z preparatu referencyjnego w danym punkcie czasu ekspozycji i,

n — liczba punktów czasowych w obszarze ekspozycji,

Tabela 6

Równania korelacyjne i typy regresji opisujące proces dyfuzji do obszaru pomiarowego składowych preparatów z ibuprofenem (model sztucznego soku jelitowego — D = 400 mg)

Preparat	Równania prostej określające przebieg procesu	Współczynnik korelacji [r]	Parametry prostej			
			A	± SA	B	± SB
Ibuprom Max	$Q(\%) = A + B t$	0,7885	-925,71	644,529	53,6847	14,8068
	$\log Q(\%) = A + B t$	0,7746	1,0569	0,3178	0,0253	0,0073
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,8686	0,0608	0,4003	1,4724	0,2970
	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,8479	2,3340	0,2132	-2,9094	0,6432
Ibum Forte	$Q(\%) = A + B \log t$	0,9236	12,2022	12,2094	66,4132	9,7447
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,8373	0,5511	0,3051	1,0548	0,2435
	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,9963	2,1441	0,0229	-2,2858	0,0693
	$Q(\%) = A + B 1/t$	0,9024	108,108	6,6213	-118,169	19,9513
Nurofen Forte	$Q(\%) = A + B \cdot t$	0,8685	13,2839	12,1358	2,0197	0,4075
	$Q(\%) = A + B \log t$	0,9091	-28,235	15,6567	77,1268	12,4960
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,9524	-0,4867	0,2288	1,6143	0,1826
	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,8629	1,8089	0,1830	-2,6638	0,5515
Nurofen Forte Express	$Q(\%) = A + B \cdot t$	0,9239	8,49218	9,2108	2,1131	0,3093
	$Q(\%) = A + B \log t$	0,9183	-30,298	14,6355	76,6164	11,6809
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,9517	-0,2426	0,2044	1,4299	0,1631
	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,8086	1,7657	0,1889	-2,2126	0,5691
Mig	$Q(\%) = A + B \log t$	0,8319	91,6145	2,7787	9,4054	2,2178
	$\log Q(\%) = A + B \log t$	0,8248	1,9605	0,0130	0,0428	0,0104
	$\log Q(\%) = A + B 1/t$	0,9958	2,0253	0,0011	-0,0940	0,0033
	$Q(\%) = A + B 1/t$	0,9958	105,839	0,2212	-20,5023	0,6665

Tabela 7

Charakterystyka różnic istotnych (IS) i nieistotnych (NS) statystycznie w poszczególnych punktach czasu ekspozycji dla badanych produktów leczniczych (D = 400 mg)

Różnice statystycznie istotne i nieistotne w odpowiednich punktach czasu ekspozycji

Płyn akceptorowy — woda podwójnie destylowana

Czas ekspozycji [min] →	1	4	7	11	15	18	28	38	48	60
Mig — Ibuprom Max	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Mig — Ibum Forte	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Mig — Nurofen Forte	IS	IS	IS	IS	IS	NS	IS	IS	NS	NS
Mig — Nurofen Forte Express	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS

Płyn akceptorowy — sztuczny sok żołądkowy

Czas ekspozycji [min] →	1	4	7	11	15	18	28	38	48	60
Mig — Ibuprom Max	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS
Mig — Ibum Forte	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Mig — Nurofen Forte	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Mig — Nurofen Forte Express	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS

Płyn akceptorowy — sztuczny sok jelitowy

Czas ekspozycji →	1	4	7	11	15	18	28	38	48	60
Mig — Ibuprom Max	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	NS	NS	NS
Mig — Ibum Forte	IS	IS	IS	NS	NS	IS	IS	IS	IS	IS
Mig — Nurofen Forte	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	NS	NS	NS
Mig — Nurofen Forte Express	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	IS

IS — różnice istotne statystycznie; NS — różnice nieistotne statystycznie

Tabela 8

Wartości współczynników równoważności-podobieństwa f_2 oraz współczynnik różnicy f_1 dla preparatów z ibuprofenem ($D = 400$ mg)

Współczynnik f_1		Współczynnik f_2	
Płyn akceptorowy — woda podwójnie destylowana			
Brak spełnienia założeń niezbędnych do wyliczenia			
Płyn akceptorowy — sztuczny sok żołądkowy			
Brak spełnienia założeń niezbędnych do wyliczenia			
Płyn akceptorowy — sztuczny sok jelitowy			
Mig — Ibuprom Max	23,24	20,00	Mig — Ibuprom Max
Mig — Ibum Forte	19,90	22,57	Mig — Ibum Forte
Mig — Nurofen Forte	41,69	11,43	Mig — Nurofen Forte
Mig — Nurofen Forte Express	45,42	10,88	Mig — Nurofen Forte Express

f_2 — współczynnik równoważności-podobieństwa,

f_1 — współczynnik różnicy.

Obliczeń tych można dokonać, jeżeli współczynnik uwalniania substancji biologicznie czynnej w punktach czasu ekspozycji od 15 do 30 minut osiąga wartość 85%. Zastrzega się jednak, aby poziom współczynnika równoważności był nie mniejszy niż 50 w przypadku f_2 (50–100) oraz nie większy niż 15 w przypadku f_1 (0–15). W związku z powyższym dokonano obliczeń współczynnika równoważności i różnicy w odniesieniu do preparatów zawierających ibuprofen w układzie standardowych formulacji w dawce $D = 400$ mg.

W toku wyliczeń zastosowano model oparty na założeniu, że Mig jest preparatem referencyjnym, zaś preparaty: Ibuprom Max, Ibum Forte, Nurofen Forte, Nurofen Forte Express są preparatami testowanymi. Ze względu na założenia co do wartości współczynników uwalniania ($> 85\%$) obliczeń dokonano tylko w układzie sztucznego soku jelitowego. Wartości współczynników zestawiono w tabeli 8.

WNIOSEK

1. Badane produkty lecznicze, mimo tożsamości dawki ibuprofenu ($D = 400$ mg), posiadają wiele różnic. W Ibum Forte i Nurofen Forte Express znajduje się ibuprofen w postaci płynnego adduktu z promotorem rozpuszczania.

W tych preparatach w modelowych układach badawczych obserwuje się progresję rozpuszczalności. Pozostałe produkty lecznicze, czyli Ibuprom Max, Nurofen Forte oraz Mig zawierają ibuprofen w postaci kwasu o ograniczonej rozpuszczalności w wodzie. Końcowy efekt kliniczny będzie zależeć od zdolności solubilizacyjnych składowych „żółci A” napływającej do dwunastnicy.

2. Postać farmaceutyczna badanych produktów leczniczych nie wykazuje cech tożsamości. Ibum Forte i Nurofen Forte Express to kapsułka miękka, Nurofen Forte to tabletkę powlekana cukrowo, czyli drażetka składająca się z rdzenia i cukrowej, rozpuszczalnej w wodzie otoczki. Produkt leczniczy Mig to innowacyjna formuła, jeśli chodzi o ibuprofen. Jest to również tabletkę powlekana, ale o innym charakterze. Standardowy rdzeń zawiera sól sodową karboksymetyloskrobi, która w odpowiednich proporcjach jest doskonałym środkiem rozsadzającym i hydrotropowym pośrednikiem rozpuszczalności. Powyższy proces osiąga zadziwiającą kompatybilność w modelowym płynie biologicznym o $pH = 6,8$. Można wnosić, że w warunkach fizjologicznych użyta substancja pomocnicza zachowa się w sposób analogiczny, co zapewni wysoką, przy niskim czasie rozpadu (FDT) dostępność farmaceutyczną deklarowanej dawki ibuprofenu. Otoczkę stanowi niskolepka hydroksypropylometyloceluloza

(5cP), która skutecznie chroni rdzeń podczas przechowywania i aplikacji, natomiast w środowisku płynów ustrojowych ulega hydratacji, umożliwiając pęcznienie rdzenia i szybkie uwolnienie ibuprofenu.

3. Czas rozpadu badanych produktów leczniczych jest zróżnicowany, wynika z obszaru zastosowanej technologii i doboru substancji pomocniczych. Nie obserwuje się znaczących różnic między zachowaniem się tabletek w poszczególnych płynach akceptorowych. Najszybciej ulega rozpadowi Mig (1,5–3,0 min), najdłużej rozpadają się typowe drażetki, czyli Ibuprom Max oraz Nurofen Forte. Z kolei na szybkość rozpadu kapsułki miękkiej Ibum oraz Nurofen Forte Express mają wpływ warunki zastosowanego płynu akceptorowego. Wartość czasu rozpadu dla tych produktów leczniczych mieści się między produktem leczniczym Mig i tabletkami drażowanymi Ibuprom Max i Nurofen Forte.

4. W badaniach dostępności farmaceutycznej zwracają uwagę niskie współczynniki uwalniania dla produktów leczniczych zawierających ibuprofen w postaci kwasu: Mig, Nurofen Forte, Ibuprom Max. Produkty lecznicze zawierające addukt z promotorem rozpuszczania osiągają wartości współczynnika Q rzędu 100%. W warunkach sztucznego soku jelitowego wszystkie badane preparaty dają maksymalne wartości współczynnika uwal-

niania w obszarze wysycenia medium pomiarowego. Jednakże z racji szybkiego rozpadu tabletki produkt leczniczy Mig, niezależnie od płynu akceptorowego, najszybciej uwalnia substancję biologicznie czynną.

5. Badania statystyczne wykazały odrębność preparatów, szczególnie w początkowej fazie uwalniania. Różnice są największe w układzie modelowym wody podwójnie destylowanej i sztucznego soku żołądkowego, a najmniejsze w układzie sztucznego soku jelitowego. Ze względu na fakt, że w preparacie Mig ibuprofen znajduje się w formie trudno rozpuszczalnego kwasu, krótki czas rozpadu tabletki przyczynia się do szybszego uwolnienia ułamka dawki (współczynnika uwalniania Q) ibuprofenu, który wchodzi w fizjologiczną reakcję micelarnej solubilizacji ze składowymi „żółci A”.

6. Uzyskane wartości współczynnika f_2 (< 50) świadczą o braku tożsamości technologicznej między badanymi produktami leczniczymi. Produkt leczniczy Mig zasadniczo różni się od pozostałych preparatów. Różnice te obserwuje się najbardziej w początkowej fazie uwalniania, w warunkach modelowych wody podwójnie destylowanej oraz sztucznego soku żołądkowego są bardziej nasilone. W sztucznym soku jelitowym szczególnie proces wysycania płynu akceptorowego jest podobny dla wszystkich preparatów, różnice obserwuje się w początkowej fazie uwalniania do 10 minut.

PIŚMIENNICTWO

1. Janicki S., Sznitowska M. *Farmacja Polska* 1994; 50: 317–334.
2. Chwalibogowska-Podlowska A., Podlewski J.K. *Leki współczesnej terapii*. Wyd. 16. Split Trading Sp. z o.o., Warszawa 2003.
3. Pflieger P., Dittgen M. *Pharmazie* 1987; 42: 799–809.
4. Kołodziejczyk M.K., Kołodziejska J., Zgoda M.M. Effect of adjuvant substances on ibuprofen pharmaceutical availability to model dialysis fluids from a market therapeutic product. *Military Pharmacy and Medicine* 2010; 3: 43–53.
5. Sanders S.W. Transition from temporal to biological-control in the clinical development of controlled drug-delivery systems. *Controlled Release* 1996; 39: 389–397.
6. Gomółka W. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne-wybrane zagadnienia. *Farmacja Polska* 1996; 52: 10–18.
7. Sznitowska M., Janicki S., Williams C.A. Intracellular or intercellular localization of the polar pathway of penetration across stratum corneum. *J. Pharm. Sci.* 1998; 87: 1109–1114.
8. *Farmakopea Polska VIII*.
9. Zubrzycka-Sienkiewicz A. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ). *Lek w Polsce* 2002; 12: 66–83.
10. Müller R.H., Hildebrand G.E. *Technologia Nowoczesnych Postaci Leku*. PZWL, Warszawa 1998.
11. Kozakiewicz M., Kuna P. Walka z bólem w chirurgii stomatologicznej — niesteroidowe leki przeciwzapalne. *Magazyn Stomatologiczny* 1999; 9: 32–36.

12. European Pharmacopoeia. Wyd. 3. Pharmaceutical technological procedures, Council of Europe-Strasbourg Codex 1997: 127–135.
13. Krówczyński L. Podstawy biofarmacji. PZWL, Warszawa 1979.
14. Wichliński L.M. Podstawy biofarmacji. PWN, Warszawa–Poznań 1978.
15. Zgoda M.M., Kołodziejaska J. Wpływ równowagi kwasowo-zasadowej śliny śliny spoczynkowej na hydrofobową solubilizację i dostępność farmaceutyczną wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Pol. J. Cosmetol. 2003; 1: 56–68.
16. Danek A. Chemia Fizyczna. PZWL, Warszawa 1987.
17. Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, August 2000 BP.
18. Janicki S., Sznitowska M., Zieliński W. Dostępność farmaceutyczna i biologiczna leków. OIN Polfa, Warszawa 2001.
19. Medycyna Praktyczna 1999; 6 (100), 7 (101), 8 (102).
20. Kołodziejczyk M.K., Nachajski M.J., Zalewska-Kaszubska J., Zgoda M.M. Analiza technologiczna produktów leczniczych — tabletek z aksetylem cefuroksymu w aspekcie potencjalizacji odczuwania goryczy podczas terapii doustnej. Terapia 2013; 294: 71–80.